

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

④Int.Cl.

C 07 D 277/32  
277/34  
277/36  
417/06  
// A 61 K 31/425  
31/44

識別記号

序内整理番号

7431-4C

213  
AED  
AAB  
ABL  
ACX  
ADP

6529-4C

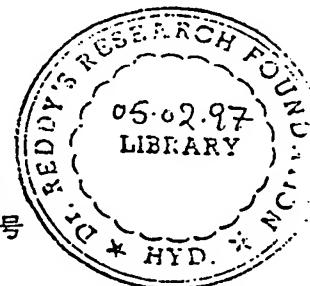
④公開 昭和64年(1989)2月28日

審査請求 未請求 発明の数 1 (全 14 頁)

## ④発明の名称 チアゾリジン誘導体

④特願 昭62-209500

④出願 昭62(1987)8月24日

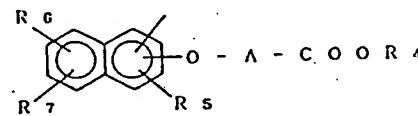


④発明者 水田 泰之 兵庫県芦屋市浜風町8番18-5号  
 ④発明者 村田 誠 京都府京都市東山区今熊野宝蔵町62番  
 ④発明者 成戸 俊介 奈良県生駒市あすか野北2丁目7番18号  
 ④発明者 藤谷 武一 大阪府堺市三原台3丁13番20号  
 ④発明者 門河 敏明 大阪府枚方市岡南町4番3号  
 ④出願人 大日本製薬株式会社 大阪府大阪市東区道修町3丁目25番地  
 ④代理人 弁理士 坪井 有四郎

## 明細書

## 1. 発明の名称

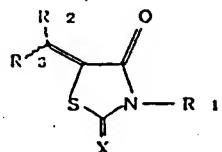
チアゾリジン誘導体



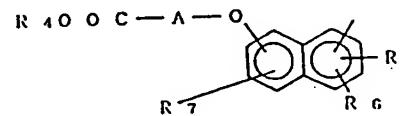
[a]

## 2. 特許請求の範囲

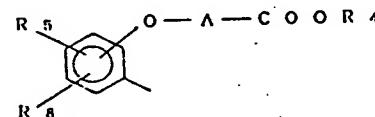
(1) 次式で表わされるチアゾリジン誘導体及びその類似



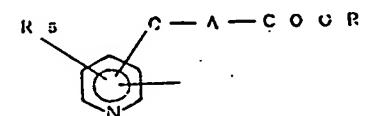
(I)



[b]



[c]



[d]

(式中、R<sub>1</sub>は水溶性子、カルボキシル若しくは低級アルコキシカルボニルで置換されていてもよいC<sub>1</sub>-15アルキル、又はアクリルで置換されていてもよいアミノを意味し、R<sub>2</sub>は水溶性子又は低級アルキルを意味し、Xは硫酸根子又は硝酸根子を意味し、R<sub>3</sub>は次の式【a】、【b】、【c】又は【d】で表される基を意味する。

ここにおいて、R<sub>4</sub>は水溶性子、低級アルキル又はアラルキルを表わし、R<sub>5</sub>~R<sub>8</sub>は同じく又は異なるて水溶性子、ハイドロキシ、ハロゲン原子、低級アルキル、低級アルコキシ、ニトリ

ル、トリフルオロメチル又はアミノを表わし、  
Aは低級アルキレン又は低級アルケニレンを表  
わすが、Xは硫黄原子であり、R<sub>5</sub>及びR<sub>6</sub>が共  
に水素原子であり、  
R<sub>1</sub>が水素原子、エチル又はカルボキシメチルで  
ある場合は、AはC<sub>2</sub>以上の低級アルキレン又は  
C<sub>3</sub>以上の低級アルケニレンを表わす。)

(以下余白)

### 3. 免明の詳細な説明

#### 研究上の利用分野

本免明はアルドースリダクターゼ(以下ARと略す)阻害作用を有するチアゾリジン誘導体及びその塩に関する。

#### 従来の技術

Bull. Soc. Chim. Belg., 72, 87~90 (1962) には、本免明の化合物に類似した化合物を、抗腫瘍作用、成長調節作用を期待して合成したことが記載されているが、これらの化合物がAR阻害作用を有することを示す記載はない。

又、特開昭57-28074、同57-40478、同60-136575、同60-156387、同61-27084、同61-53271及び同61-56175には、AR阻害作用を有する化合物が開示されている。

しかし、本免明の化合物は、これらの出発に開示されている化合物とは芳香環上にカルボキシ低級アルコキシを置換基として有する点で構造的に全く異なっている。

3

4

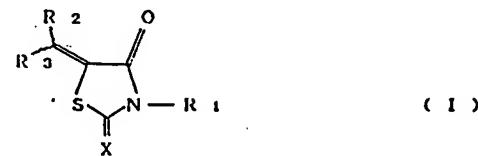
#### 免明の内容

ARは、生体内でグルコース、ガラクトース等のアルドースを、ソルビトール、ガラクチトール等のポリオールに還元する酵素である。一方、糖尿病合併症(糖尿病性白内障、網膜症、神経障害、腎症等)の免症、進行にはARにより生じたソルビトール、ガラクチトール等の糖は、組織への蓄積が関与することが知られている。

本免明の化合物は強いAR阻害作用を有し、糖尿病合併症の予防及び治療に有用である。

本免明は、次式で表わされるチアゾリジン誘導体及びその塩

(以下余白)

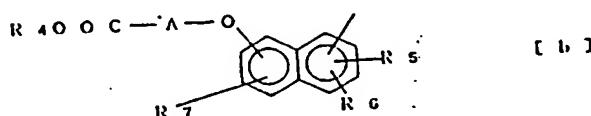
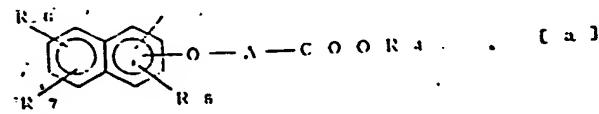


(式中、R<sub>1</sub>は水素原子、カルボキシル若しくは低級アルコキシカルボニルで置換されていてよいC<sub>1</sub>~C<sub>5</sub>アルキル、又はアシルで置換されていてよいアミノを意味し、R<sub>2</sub>は水素原子又は低級アルキルを意味し、Xは硫黄原子又は酸素原子を意味し、R<sub>3</sub>は次の式【a】、【b】、【c】又は【d】で表される基を意味する。)

(以下余白)

5

6



ここにおいて、R4は水素原子、低級アルキル又はアラルキルを表わし、R5～R8は同じく又は異なって水素原子、ハイドロキシ、ヘロゲン原子、低級アルキル、低級アルコキシ、ニトリル等が挙げられる。

7

低級アルケニレンとは1～2位間以外の位置に二重結合を有する炭素数3～6個のものを意味し、例えば、2-プロピニレン、2-ブテニレン、3-メチル-2-ブテニレン、3-メチル-2-ブテニレン、3-又は4-ペンテニレン、2-, 3-, 4-又は5-ヘキセニレン等が挙げられる。

アシルとは炭素原子数1～7個の脂肪族又は芳香族カルボン酸基を意味し、例えば、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、ベンゾイル等が挙げられる。

アラルキルとは、芳香族環で置換された炭素原子数1～4個のアルキルを意味し、例えば、ベンジル、フェニチル、ナフチルメチル等が挙げられる。

ヘロゲン原子とは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素を意味するが、フッ素、塩素、臭素が詳しい。

化、トリフルオロメチル又はテミノを表わし、Aは低級アルキレン又は低級アルケニレンを表わすが、R5及びR8が共に水素原子であり、R1が水素原子、エチル又はカルボキシメチルである場合は、AはC2以上の低級アルキレン又はC3以上の低級アルケニレンを表わす。)に因する。

本明細書において、アルキル、アルコキシ、アルケニレン及びアルケニレンは直鎖状又は分枝鎖状のいずれでもよい。

低級アルキルとは、炭素原子数1～6個のものを意味し、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル等が挙げられる。

低級アルコキシとは、炭素原子数1～6個のものを意味し、例えば、メトキシ、エトキシ、ブロボキシ、イソブロボキシ等が挙げられる。

低級アルケニレンとは、炭素数1～10個のものを意味し、例えば、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ベンタメチレ

8

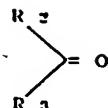
本発明の化合物(I)の塩とは、生理的に許容される非毒性の塩であって、例えばナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、アンモニウム塩、エチルアミン塩等の無機塩基、有機塩基との塩が挙げられる。

本発明の化合物(I)及びその塩は水和物又は溶媒和物の形で存在することもあるので、これらの水和物及び溶媒和物も本発明の範囲に含まれる。

本発明の化合物(I)は、1個以上の炭素-炭素二重結合及び場合により、1個以上の不斉炭素原子を有するので、これらに基づく立体異性体が存在し得る。これらの立体異性体及びこれらの混合物も本発明の範囲に含まれる。

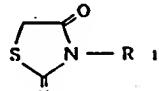
本発明の化合物(I)は、例えば、次の(a)、(b)の方法によって製造することができる。

(a)  
一般式(II)



(II)

(式中、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>は前項に同じ)  
で示される化合物と、一般式(III)



(III)

(式中、R<sub>1</sub>、Xは前項に同じ)

で示される化合物とを反応させることによって本発明の化合物(I)を得ることが出来る。本反応は通常、適当な溶媒中で行われ、溶媒の具体的な例としては、酢酸、水、またはメタノール、エタノール、イソプロピルフルコールのようなアルコール類、ジメチルホルムアミド、クロロホルム、ピリジン、シクロヘキサン及びベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭

化水素基が挙げられる。これらの溶媒はそれぞれ単独で、又は2種以上を混合して使用出来る。

本反応は有機酸塩、アルカリ金属アルコキサイド、無機塩基、または有機塩基の存在下に行なうのが好ましく、有機酸塩の具体例としては、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム、酢酸アンモニウム、ビペリジン酢酸塩、ビペリジン安息香酸塩、ジエチルアミン有機酸塩が挙げられ、アルカリ金属アルコキサイドの具体例としては、ナトリウムメトキサイド、ナトリウムエトキサイド、カリウムメーピトキサイド等が挙げられ、無機塩基の具体例としては、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等が挙げられ、有機塩基の具体例としては、トリエチルアミン、モルホリン、ビペリジン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-5-エン(以下DBUと略す)、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナン-5-エン(以下DBNと略す)等が挙げられる。又、場合によって

11

は前項の塩類及び塩基に加えて無水酢酸または塩化亜鉛等を添加してもよい。反応温度は通常0℃～200℃、好ましくは0℃～120℃である。

式(I)において、R<sub>4</sub>が水素原子を意味する化合物は、反応の後処理条件等により、遊離カルボン酸またはその塩の形で得られる。遊離カルボン酸は対応する塩を塩酸のような酸で処理することによっても得られる。

式(I)においてR<sub>4</sub>が水素原子を意味する化合物は、式(I)においてR<sub>4</sub>が低級アルキルまたはアラルキルを意味する化合物を水、水とエタノール、メタノールの様なアルコール類との混液、水とジオキサン、テトラヒドロフランのような環状エーテル類との混液又はこれらの混液上で重炭酸ナトリウム又は重炭酸カリウムを触媒に加水分解することによっても得られる。

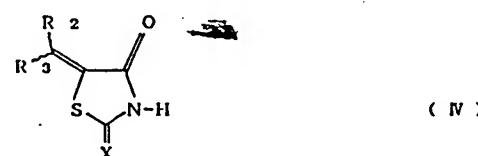
式(I)において、R<sub>4</sub>が低級アルキル基を意味する化合物は、式(I)においてR<sub>4</sub>が水素原子を意味する化合物と対応するアルコール類と

12

を無触媒、または酸触媒の存在下、室温または加温することによっても得られる。

(b)

R<sub>1</sub>が低級アルコキシカルボニルで置換されていてもよいC<sub>1</sub>-15アルキルの場合は、一般式(IV)



(式中、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>は前項に同じ)

で示される化合物と、一般式(V)

R<sub>1</sub>'-Y (V)

(式中、R<sub>1</sub>'は低級アルコキシカルボニルで置換されていてもよいC<sub>1</sub>-15アルキルを意味し、Yはハロゲン原子を意味する。)

であらわされる化合物とを反応させることによっても、本発明の化合物(I)を得ることができ。本反応は、酸及性触媒、例えば水酸化ナト

13

14

リウム、ナトリウムメトキサイド、ナトリウムエトキサイド、カリウムメートキサイド、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、DBU、DIBN等の存在下、ジメチルホルムアミド（以下DMFと略す）、アルコール類、例えばメタノール、エタノール及びプロパンノール等の溶媒中で行うのが好ましい。

上記のようにして製造される本発明の化合物（I）は、必要に応じて常法により、前述したような形に変えることができる。

本発明の化合物（I）又はその塩は、既知の精製手段、例えば、抽出、濃縮、中和、絶過、再結晶、カラムクロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィー又はイオン交換樹脂等を適宜組み合わせることにより、単離、精製することができる。

本発明の化合物（I）及びその塩は優れたAR阻害作用及び血栓溶解作用を有し、糖尿病合併症等の予防及び治療に有用である。

本発明の薬理作用について以下に説明する。

15

た。被検化合物のAR阻害作用は50%阻害濃度（IC<sub>50</sub>）で表わした。結果を表1に示す。

（以下余白）

### 試験例 AR阻害作用

本試験はS.ハイマン及びJ. H.キノシタの方法（J. Biochem. 242 877~882 (1965)）に準拠した。

（阻害薬液の調製） カイスター系ラットより摘出した水晶体を5mMリン酸緩衝液（pH 7.4, 1mMメルカプトエタノール含有）でホモジナイズしたのち、18,000×g、20分間遠心分離した。ついで、その上清に固型硝安を加えて培養し、40%~75%硝和硝安分画を阻害薬液とした。

（酵素活性の測定） 0.08Mリン酸緩衝液、0.47M硫酸リチウム、 $1.76 \times 10^{-4}$  M NADPH及び $1.76 \times 10^{-3}$  グリセルアルデヒドから成る溶液（pH 6.2, 1.7:1）に諸種濃度の被検化合物溶液（0.2ml）を加えて30°Cでインキュベートし、ついで阻害薬液（0.1ml）を加えて反応を開始した。阻害薬液添加後の340nmにおける吸光度を、日立製ダブルビーム分光光度計（150-20型）にて測定し、吸光度の減少から酵素活性を求める。

16

表1

試験化合物	IC <sub>50</sub> (M)	試験化合物	IC <sub>50</sub> (M)
1'	$1.3 \times 10^{-4}$	49	$1.8 \times 10^{-4}$
2	$1.4 \times 10^{-4}$	50	$2.1 \times 10^{-4}$
3	$1.7 \times 10^{-4}$	51	$1.6 \times 10^{-4}$
4	$1.1 \times 10^{-4}$	52	$1.8 \times 10^{-4}$
5	$3.3 \times 10^{-4}$	53	$3.5 \times 10^{-4}$
9	$2.0 \times 10^{-4}$	54	$4.4 \times 10^{-4}$
11	$1.5 \times 10^{-4}$	56	$4.1 \times 10^{-4}$
12	$1.8 \times 10^{-4}$	63	$1.9 \times 10^{-4}$
15	$3.7 \times 10^{-4}$	64	$3.8 \times 10^{-4}$
34	$4.2 \times 10^{-4}$	66	$3.9 \times 10^{-4}$
39	$2.4 \times 10^{-4}$	68	$4.8 \times 10^{-4}$
40	$4.2 \times 10^{-4}$	70	$3.1 \times 10^{-4}$
45	$3.7 \times 10^{-4}$	73	$3.5 \times 10^{-4}$
47	$2.8 \times 10^{-4}$	74	$3.1 \times 10^{-4}$
48	$2.9 \times 10^{-4}$	クエルセチン	$5.2 \times 10^{-4}$

\* 試験例1の化合物を意味する（以下同じ）

（以下余白）

17

18

本発明の化合物(1)及びその生理的に許容される量の投与量としては、経口投与、非経口投与、直腸投与あるいは点滴投与のいずれでもよい。その投与量は、化合物の種類、投与方法、患者の症状、年齢等により異なるが、通常0.1mg～10mg/kg/日である。本発明の化合物(1)又はその塩は通常、製剤用担体と混合して封入した製剤の形で投与される。製剤用担体としては、製剤分野において常用され、かつ本発明の化合物(1)又はその塩と反応しない物質が用いられる。具体的には、例えば、乳糖、ブドウ糖、マンニット、デキストリン、シクロデキストリン、デンプン、白糖、メタケイ酸アルミニウムマグネシウム、合成ケイ酸アルミニウム、結晶セルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、イオン交換樹脂、メチルセルロース、ゼラチン、アラビアゴム、ブルサン、ヒドロキシプロピルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリ

ビニルアルコール、松脂無水カイ酸、ベターリン酸マグネシウム、タルク、トラガント、ペントナイト、ピーガム、カルボキシビニルポリマー、成化チクン、ソルビタン脂肪酸エステル、ラウリル硫酸ナトリウム、カカオ脂、グリセリン、脂肪酸グリセリンエステル、精製ラノリン、グリセロゼラチン、ポリソルベート、マクロゴール、植物油、ロウ、プロピレングリコール、水等が挙げられる。担型としては、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、細粒剤、散剤、シリップ剤、懸滴剤、注射剤、点眼剤等が挙げられる。なお液体製剤にあっては、用時、水又は他の適当な液体に溶解又は懸滴する形であってよい。また錠剤、顆粒剤、細粒剤は呉服の方法でコーティングしてもよい。

これらの製剤は、本発明の化合物(1)又はその生理的に許容される量を0.5%以上、好ましくは1～70%の割合で含有することが出来る。これらの製剤はまた、治療上価値ある他の成分を含有していてよい。

本発明を更に詳細に説明するため、以下に参考例及び実施例をあげるが、本発明はこれらに限定されるものではない。

#### 参考例1

4-(1-ホルミル-2-ナフチルオキシ)酢酸エチルエタノール(200ml)に金属ナトリウム(2.4g)を溶解した後、2-ハイドロキシナフトアルデヒド(17.2g)を加え、1時間攪拌の後、エタノールを留去した。残渣を乾燥DMF(110ml)に溶解し、4-プロモ酢酸エチル(21.5g)を加えた後、60℃で1時間加熱攪拌した。反応液を減圧下濃縮し残渣をクロロキルムに溶解し、常法に従い、酸塩基処理をし、油状の目的物8.8gを得た。

#### 参考例2～4

参考例1における2-ハイドロキシナフトアルデヒドのかわりに対応するハイドロキシベンツアルデヒド誘導体、またはハイドロキシナフトアルデヒド誘導体を用い、参考例1と同様に反応、処理して以下に示す化合物を得た。

参考例2: 4-(2-ホルミル-4-クロロフェノキシ)酢酸エチル

参考例3: 4-(2-ホルミル-4-ブロモフェノキシ)酢酸エチル

参考例4: 4-(1-ホルミル-6,7-ジメトキシ-2-ナフチルオキシ)酢酸エチル

#### 参考例5

(5-ブロモ-1-ホルミル-6-メトキシ-2-ナフチルオキシ)酢酸メチルエタノール(100ml)に金属ナトリウム(0.44g)を溶解したのち5-ブロモ-2-ハイドロキシ-6-メトキシ-1-ナフトアルデヒド(4.8g)を加え加温したのちエタノールを留去した。残渣にジメチルホルムアミド(100ml)および6-ブロモ酢酸メチル(2.2ml)を加え80℃で17時間攪拌した。冷却後、反応液を氷水に加えトルエンで抽出し水洗のうち芒硝併用し減圧下濃縮した。残渣をエタノールより再結晶し4.2gの目的物を得た。mp 154-157℃

#### 参考例6～9

参考例6により5-ブロモ-2-ハイドロキシ-6-メトキシ-1-ナフトアルデヒドのかわりに対応するハイドロキシベンツアルデヒド誘導体またはハイドロキシナフトアルデヒド誘導体を用い、参考例5と同様に反応・処理して、以下に示す化合物を得た。

参考例6: (2-ブロモ-4-ホルミル-6-メトキシフェノキシ) 酢酸メチル

参考例7: (2-クロロ-4-ホルミル-6-メトキシフェノキシ) 酢酸メチル

参考例8: (4-クロロ-2-ホルミル-1-ナフチルオキシ) 酢酸メチル

参考例9: (1-ホルミル-6,7-ジメトキシ-2-ナフチルオキシ) 酢酸メチル

参考例10  
2-(1-ホルミル-2-ナフチルオキシ) 酢酸エチル

参考例1におりる4-ブロモ酢酸エチルのかわりに2-ブロモ酢酸エチルを用い参考例1と同様に反応・処理して油状の目的化合物を得た。

23

参考例13: 2-ブロモ-4-ホルミル-6-メトキシフェノキシ酢酸  
mp118~120°C

参考例14: 2-クロロ-4-ホルミル-6-メトキシフェノキシ酢酸  
mp118~121°C

参考例15: 4-(4-クロロ-2-ホルミルフェノキシ) 酢酸  
mp95~96°C

参考例16: 4-(4-ブロモ-2-ホルミルフェノキシ) 酢酸  
mp100~103°C mp176~178°C

参考例17: 1-ホルミル-2-ナフチルオキシ酢酸

参考例18: 4-クロロ-2-ホルミル-1-ナフチルオキシ酢酸  
mp180~182°C

参考例19: 5-ブロモ-1-ホルミル-6-メトキシ-2-ナフチルオキシ酢酸  
mp224~228°C

参考例20: 1-ホルミル-6,7-ジメトキシ-2-ナフチルオキシ酢酸  
mp213~218°C

参考例21  
2-ホルミル-5-メトキシカルボニルメトキシビリジン  
3-ハイドロキシ-6-ハイドロキシメチルビリジン(4g)を用時315mlしたナトリウムエトキサイド

マススペクトル m/z: 286(8+)

参考例11

4-(4-キルミル-2-メトキシフェノキシ) クロトン酸エチル

4-ハイドロキシ-3-メトキシベンツアルデヒドと4-ブロモクロトン酸エチルとを参考例1と同様に反応・処理して油状の目的物を得た。

マススペクトル m/z: 262(8+)

参考例12

4-(1-キルミル-2-ナフチルオキシ) 酢酸

4-(1-ホルミル-2-ナフチルオキシ) 酢酸エチル(8g)を水酸化ナトリウム(1.5g)の水(30ml)・エタノール(40ml)の混液中1時間加熱反応する。常法に従い後処理をしたのち、水より再結し、5.5gの目的物を得た。 mp179~181°C

参考例13~20

参考例12により4-(1-ホルミル-2-ナフチルオキシ) 酢酸エチルのかわりに対応するエステル化合物を用い参考例12と同様に反応・処理して以下に示す化合物を得た。

24

(金属ナトリウム 1.15g, エタノール 100ml) 溶液に溶解し1時間加熱反応後エタノールを留去した。残渣をジメチルホルムアミド(80ml)に溶解後ブロム酢酸メチルを加え、80°C, 3時間加熱後ジメチルホルムアミドを留去した。残渣を酢酸エチルで抽出後、芒硝乾燥し濃縮して得た油状物質をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒: クロロホルム-メタノール)で精製して2-メトキシビリジン(1.8g)を得た。本品(0.85g)をクロロホルム(40ml)に溶解し二酸化マンガン(2.4g)を加えて3時間加熱反応した沈殿を過濾して除き熱クロロホルムで洗浄し溶液を芒硝で乾燥後濃縮し目的物(0.03g)を得た。

mp50~55°C

参考例22

4-オキソ-2-チオキシチアソリジン-3-ケンデカン酸

11-アミノケンデカン酸(30.1g)の水溶液(80ml)の中に氷冷下水酸化カリウム(85%, 19.8g)の

水酢酸(50ml)を加え室温下1.5時間搅拌した。二酸化炭素(10ml)を加え室温下0.5時間搅拌後ユーテルで洗浄しこの水層に別に封気したモノクロロ酢酸(14.6g)の炭酸カリ(20.7g)水酢酸(12ml)を加え室温下一夜放置した。希塩酸で酸性とし室温下1時間搅拌し、沈殿を濾取しGN酢酸モノナトリウム得た。

中で100°Cで3時間搅拌した。水冷し析出した沈殿を濾取し酢酸エチルに溶解しn-ヘキサンを加え析出した結晶を濾去した。滤液を濃縮し残渣を酢酸エチル-n-ヘキサンより再結をくりかえし目的物を16.7g得た。mp 72-74°C

#### 実施例 1

5-(3-カルボキシメトキシ-4-メトキシベンジリデン)-4-オキソ-2-チオキソチアソリジン-3-酢酸

4-オキソ-2-チオキソチアソリジン-3-酢酸(0.79g), 3-ホルミル-6-メトキシフェノキシ酢酸(0.78g)および無水酢酸ナトリウム(0.61g)を水酢酸(12ml)に溶解し、110°Cで48時間加热搅拌した。冷却後水酢酸を留去し、残流に希塩酸を加

27

え1時間搅拌し沈殿を濾取しこれに希塩酸を加え1時間搅拌後沈殿を濾取し活性炭で処理したのちアセトン-水の混液より再結し目的物0.46gを得た。mp. 252-254°C

#### 実施例 4

5-(2-カルボキシメトキシ-1-ナフチルメチレン)-3-メチル-4-オキソ-2-チオキソチアソリジン

1-ホルミル-2-ナフトキシ酢酸(4.72g), 3-メチル-4-オキソ-2-チオキソチアソリジン(3.2g)および無水酢酸ナトリウム(3.28g)を酢酸(50ml)に溶解し1時間加热搅拌した。冷却後、水を加え1時間搅拌後、析出した沈殿を濾取し、得た粗結晶に希塩酸を加え1時間搅拌し結晶を濾取した。活性炭処理をし、アセトン-水の混液より再結し目的物4.3gを得た。mp. 206-209°C

#### 実施例 5 ~ 9 6

対応する原料化合物を用い、実施例1と同様に反応、処理して以下に示す化合物を得た。

特開昭64-02105(8)

え1時間搅拌した。沈殿を濾取した後、水洗し、合水エタノールより再結し目的物0.2gを得た。mp 250°C以上

#### 実施例 2

5-[2-(3-カルボキシプロポキシ)ベンジリデン]-4-オキソ-2-チオキソチアソリジン-3-酢酸モノナトリウム得

4-オキソ-2-チオキソチアソリジン-3-酢酸(0.48g), 4-(2-ホルミル-フェノキシ)酢酸(0.52g)および無水酢酸ナトリウム(0.41g)を水酢酸(10ml)に溶解し、100°Cで50時間加热搅拌した。冷却後水酢酸を留去し残渣を水洗後、メタノールより再結し目的物0.45gを得た。mp 250°C以上

#### 実施例 3

5-(3-ブロモ-6-カルボキシメトキシベンジリデン)-4-オキソ-2-チオキソチアソリジン  
4-オキソ-2-チオキソチアソリジン(0.42g), 4-ブロモ-2-ホルミルフェノキシ酢酸(0.80g)および無水酢酸ナトリウム(0.51g)を水酢酸(15ml)に溶解し、4.5時間加热搅拌した。冷却後水を加え1時間搅拌し沈殿を濾取し、得た粗結晶に希塩酸を加え1時間搅拌し沈殿を濾取した。冷却後水を留去し残渣を水洗後、メタノールより再結し目的物0.45gを得た。mp 250°C以上

28

#### 実施例 5

5-(2-カルボキシメトキシ-1-ナフチルメチレン)-4-オキソ-2-チオキソチアソリジン  
(mp 231~234°C / 再結晶溶媒: 酢酸-水)

#### 実施例 6

5-(2-カルボキシメトキシ-1-ナフチルメチレン)-4-オキソ-2-チオキソチアソリジン-3-酢酸  
(mp 231~234°C / 再結晶溶媒: 酢酸-水)

(マススペクトル m/z: 403(N<sup>+</sup>))

#### 実施例 7

5-(1-カルボキシメトキシ-4-クロロ-2-ナフチルメチレン)-4-オキソ-2-チオキソチアソリジン  
(mp 250°C以上 / 再結晶溶媒: アセトン-水)

#### 実施例 8

5-(1-カルボキシメトキシ-4-クロロ-2-ナフチルメチレン)-3-メチル-4-オキソ-2-チオキソチアソリジン  
(mp 224~226°C / 再結晶溶媒: アセトン-水)

#### 実施例 9

29

5-(1-ブロモエトキシ-4-クロロ-2-オキソ-  
ルメチレン)-4-オキソ-2-オキソチアゾリジン  
-3-酢酸

(mp250°C以上/再結晶溶媒:アセトニトリル-  
水)

#### 実施例 1 0

5-(4-クロロ-1-メトキシカルボニルメトキシ-  
2-ナフチルメチレン)-3-メチル-4-オキソ-2-  
オキソチアゾリジン

(mp181~183°C/再結晶溶媒:エタノール-水)

#### 実施例 1 1

5-(5-ブロモ-2-カルボキシメトキシ-6-メトキ-  
シ-1-ナフチルメチレン)-3-メチル-4-オキソ-  
-2-オキソチアゾリジン

(mp215~220°C/再結晶溶媒:アセトン-水)

#### 実施例 1 2

5-(5-ブロモ-2-カルボキシメトキシ-6-メトキ-  
シ-1-ナフチルメチレン)-4-オキソ-2-オキソ-  
チアゾリジン-3-酢酸

(mp135~143°C/再結晶溶媒:アセトン-水)

31

メチレン]-3-メチル-4-オキソ-2-オキソチア-  
ゾリジン

(mp83~85°C/再結晶溶媒:酢酸エチル-水-ヘキ-  
サン)

#### 実施例 1 7

5-[2-(2-カルボキシ-1-メチルエトキシ)-1-ナ-  
フチルメチレン]-3-メチル-4-オキソ-2-オキ-  
ソチアゾリジン

(mp157~164°C/再結晶溶媒:アセトン-水)

#### 実施例 1 8

5-(6-ブロモ-2-カルボキシメトキシ-1-ナフチ-  
ルメチレン)-4-オキソ-2-オキソチアゾリジン-  
-3-酢酸

(マススペクトル m/z: 481,483(M<sup>+</sup>))

#### 実施例 1 9

5-[6-ブロモ-2-(3-カルボキシプロポキシ-1-ナ-  
フチルメチレン)-4-オキソ-2-オキソチアゾ-  
リジン

(mp181~188°C/再結晶溶媒:アセトン-水)

#### 実施例 2 0

#### 実施例 1 1

5-[6-(3-エトキシカルボニルプロポキシ)-2-  
-ハイドロキシ-1-ナフチルメチレン]-3-メチル-  
-4-オキソ-2-オキソチアゾリジン  
(mp137~142°C/再結晶溶媒:クロロホルム-水-  
ヘキサン)

#### 実施例 1 4

5-[2-(3-エトキシカルボニルプロポキシ)-6-  
-ハイドロキシ-1-ナフチルメチレン]-3-メチル-  
-4-オキソ-2-オキソチアゾリジン  
(mp124~129°C/再結晶溶媒:クロロホルム-水-  
ヘキサン)

#### 実施例 1 5

5-[2-(3-カルボキシプロポキシ)-1-ナフチル-  
メチレン]-4-オキソ-2-オキソチアゾリジン  
-3-酢酸

(mp158~161°C/再結晶溶媒:酢酸エチル-水-ヘキ-  
サン)

#### 実施例 1 6

5-[2-(3-カルボキシプロポキシ)-1-ナフチル-

32

メチレン]-3-メチル-4-オキソ-2-オキ-  
ソチアゾリジン

(mp100~103°C/再結晶溶媒:アセトン-水)

#### 実施例 2 1

5-[6-ブロモ-2-(3-カルボキシプロポキシ-1-ナ-  
フチルメチレン]-3-メチル-4-オキソ-2-オキ-  
ソチアゾリジン-3-酢酸

(mp129~134°C/再結晶溶媒:アセトン-水)

#### 実施例 2 2

5-[2-(2-カルボキシエトキシ)-1-ナフチルメチ-  
レン]-4-オキソ-2-オキソチアゾリジン  
(mp175~185°C/再結晶溶媒:アセトン-水)

#### 実施例 2 3

5-[2-(2-カルボキシエトキシ)-1-ナフチルメチ-  
レン]-3-メチル-4-オキソ-2-オキソチアゾリ-  
ジン

(mp152~157°C/再結晶溶媒:アセトン-水)

#### 実施例 2 4

5-[2-(2-カルボキシエトキシ)-1-ナフチルメチ-

33

—861—

34

レン]-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン-3-酢  
酸

(mp117~123°C / 再結晶溶媒: 酢酸-水)

実施例 2-5

5-[5-ブロモ-2-カルボキシメトキシ-6-メトキ  
シ-1-ナフチルメチレン]-4-オキソ-2-チオキソ  
チアゾリジン

(マススペクトル m/z: 453,455(M<sup>+</sup>))

実施例 2-6

5-[2-カルボキシメトキシ-6,7-ジメトキシ-1-  
ナフチルメチレン]-4-オキソ-2-チオキソチア  
ゾリジン

(mp250°C 以上 / 再結晶溶媒: アセトン-水)

実施例 2-7

5-(2-カルボキシメトキシ-6,7-ジメトキシ-1-  
ナフチルメチレン)-3-メチル-4-オキソ-2-チオ  
キソチアゾリジン

(mp250~255°C / 再結晶溶媒: アセトン-水)

実施例 2-8

5-(2-カルボキシメトキシ-6,7-ジメトキシ-1-  
ルメチレン)-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジ  
ン

(mp253~257°C / 再結晶溶媒: アセトン-水)

実施例 3-3

5-(6-ブロモ-2-カルボキシメトキシ-1-ナフチ  
ルメチレン)-3-メチル-4-オキソ-2-チオキソチ  
アゾリジン

(mp210~215°C / 再結晶溶媒: アセトン-水)

実施例 3-4

5-[2-(3-エトキシカルボニルブロボキシ)ベン  
ツリダイン]-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン  
-3-酢酸

(mp255~257°C (分解) / 再結晶溶媒: メタ  
ノール)

実施例 3-5

5-[2-(3-カルボキシプロボキシ)ベンツリダイン  
]-3-メチル-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン

(mp250°C 以上 / 再結晶溶媒: 酢酸-エタノール)

実施例 3-6

5-[2-(3-カルボキシプロボキシ)ベンツリダイン

ナフチルメチレン]-4-オキソ-2-チオキソチア  
ゾリジン-3-酢酸

(mp246~248°C / 再結晶溶媒: アセトン-水)

実施例 2-9

5-[2-(3-カルボキシプロボキシ)-6,7-ジメトキ  
シ-1-ナフチルメチレン]-4-オキソ-2-チオキソ  
チアゾリジン

(mp201~206°C / 再結晶溶媒: アセトン-水)

実施例 3-0

5-[2-(3-カルボキシプロボキシ)-6,7-ジメトキ  
シ-1-ナフチルメチレン]-3-メチル-4-オキソ-  
2-チオキソチアゾリジン

(mp175~180°C / 再結晶溶媒: アセトン-水)

実施例 3-1

5-[2-(3-カルボキシプロボキシ)-6,7-ジメトキ  
シ-1-ナフチルメチレン]-4-オキソ-2-チオキソ  
チアゾリジン-3-酢酸

(mp203~206°C / 再結晶溶媒: アセトン-水)

実施例 3-2

5-(6-ブロモ-2-カルボキシメトキシ-1-ナフチ

3-5

ルメチレン)-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジ  
ン

(mp237~241°C / 再結晶溶媒: アセトン-水)

実施例 3-7

5-[2-(3-カルボキシプロボキシ)-5-クロロベン  
ツリダイン]-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン

(mp197~203°C / 再結晶溶媒: アセトン-水)

実施例 3-8

5-[2-(3-カルボキシプロボキシ)-5-クロロベン  
ツリダイン]-3-メチル-4-オキソ-2-チオキソチア  
ゾリジン

(mp157~162°C / 再結晶溶媒: アセトン-水)

実施例 3-9

5-[2-(3-カルボキシプロボキシ)-5-クロロベン  
ツリダイン]-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン  
-3-酢酸

(mp203~206°C / 再結晶溶媒: アセトン-水)

実施例 4-0

5-(6-ブロモ-2-(3-カルボキシプロボキシ)ベン  
ツリダイン)-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン  
-3-酢酸

3-7

3-8

(sp212~220°C / 再結晶溶媒: ベンゼン・水)

#### 実施例 4-1

5-[5-ブロモ-2-(3-カルボキシプロポキシ)ベン  
チリデン]-3-メチル-4-オキソ-2-チオキソチア  
ゾリジン

(sp167~170°C / 再結晶溶媒: アセトン・水)

#### 実施例 4-2

5-[5-ブロモ-2-(3-カルボキシプロポキシ)ベン  
チリデン]-3-メチル-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン

(sp209~217°C / 再結晶溶媒: アセトン・水)

#### 実施例 4-3

5-[4-(2-カルボキエトキシ)ベンジリデン]-4-  
オキソ-2-チオキソチアゾリジン

(sp244~250°C / 再結晶溶媒: アセトン・水)

#### 実施例 4-4

5-[4-(2-カルボキエトキシ)ベンジリデン]-3-  
メチル-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン

(sp215~219°C (分解) / 再結晶溶媒: メタノール)

#### 実施例 4-5

5-[4-(2-カルボキエトキシ)ベンジリデン]-4-

(sp235~240°C / 再結晶溶媒: アセトン・水)

#### 実施例 5-0

5-(2-カルボキシメトキシ-5-クロロベンジリデン)-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン-3-酢酸

(sp208~212°C / 再結晶溶媒: 酢酸・水)

#### 実施例 5-1

5-(5-ブロモ-2-カルボキシメトキシベンジリデン)-3-メチル-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン

(sp239~243°C / 再結晶溶媒: アセトン・水)

#### 実施例 5-2

5-(5-ブロモ-2-カルボキシメトキシベンジリデン)-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン-3-酢酸

(sp200~204°C / 再結晶溶媒: アセトン・水)

#### 実施例 5-3

5-(4-カルボキシメトキシ-3-メトキシベンジリデン)-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン-3-酢酸モノナトリウム塩

(sp260°C 以上 / 再結晶溶媒: 酢酸・水)

#### 実施例 5-4

5-(4-カルボキシメトキシ-3-メトキシベンジリデン)-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン-3-酢酸

(sp241~246°C / 再結晶溶媒: エタノール・水)

#### 実施例 4-6

5-[4-(2-カルボキエトキシ)ベンジリデン]-4-  
オキソ-2-チオキソチアゾリジン-3-プロピオン  
酸

(sp207~208°C / 再結晶溶媒: エタノール・水)

#### 実施例 4-7

5-[4-(2-カルボキエトキシ)-3-メトキシベンジ  
リデン]-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン-3-  
酢酸

(sp232~236°C / 再結晶溶媒: エタノール・水)

#### 実施例 4-8

5-(2-カルボキシメトキシ-5-クロロベンジリデ  
ン)-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン

(sp252~255°C / 再結晶溶媒: アセトン・水)

#### 実施例 4-9

5-(2-カルボキシメトキシ-5-クロロベンジリデ  
ン)-3-メチル-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジ  
ン

40

5-(2-カルボキシメトキシ-3-メトキシベンジリ  
デン)-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン-3-酢  
酸

(sp250°C 以上 / 再結晶溶媒: 酢酸・水)

#### 実施例 5-5

5-(2-カルボキシメトキシ-5-メトキシベンジリ  
デン)-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン-3-酢  
酸

(sp208~212°C / 再結晶溶媒: 酢酸・水)

#### 実施例 5-6

5-(4-メトキシカルボニルメトキシ-3-メトキシ  
ベンジリデン)-4-オキソ-2-チオキソチアゾリ  
ジン-3-酢酸

(sp260°C 以上 / 再結晶溶媒: エタノール・水)

#### 実施例 5-7

5-(4-カルボキシメトキシ-3-メトキシベンジリ  
デン)-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン-3-ブ  
ロピオン酸

(sp213~218°C / 再結晶溶媒: エタノール・水)

#### 実施例 5-8

5-(2-カルボキシメトキシ-3-メトキシベンジリ  
デン)-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン-3-ブ  
ロピオニ酸

(mp212~214°C / 再結晶溶媒: エタノール・水)

## 実施例 5-9

5-(4-カルボキシメトキシ-3-メトキシベンジリ  
デン)-3-メチル-4-オキソ-2-チオキソチアゾリ  
ジン

(mp203~208°C / 再結晶溶媒: 酢酸・水)

## 実施例 6-0

5-(2-カルボキシメトキシ-3-メトキシベンジリ  
デン)-3-メチル-4-オキソ-2-チオキソチアゾリ  
ジン

(mp163~165°C / 再結晶溶媒: 酢酸・水)

## 実施例 6-1

5-(3-カルボキシメトキシ-4-メトキシベンジリ  
デン)-3-メチル-4-オキソ-2-チオキソチアゾリ  
ジンモノナトリウム塩

(mp200°C 以上 / 再結晶溶媒: 酢酸・メタノール)

## 実施例 6-2

43

シベンジリデン)-4-オキソ-2-チオキソチアゾ  
リジン-3-酢酸

(mp221~224°C / 再結晶溶媒: アセトン・水)

## 実施例 6-7

5-(3-ブロモ-4-カルボキシメトキシ-5-メトキ  
シベンジリデン)-3-メチル-4-オキソ-2-チオキ  
ソチアゾリジン

(mp217~225°C / 再結晶溶媒: アセトン・水)

## 実施例 6-8

5-(4-カルボキシメトキシ-3-クロロ-5-メトキ  
シベンジリデン)-4-オキソ-2-チオキソチアゾ  
リジン-3-酢酸

(mp229~235°C / 再結晶溶媒: アセトン・水)

## 実施例 6-9

5-(4-カルボキシメトキシ-3-クロロ-5-メトキ  
シベンジリデン)-3-メチル-4-オキソ-2-チオキ  
ソチアゾリジン

(mp244~246°C / 再結晶溶媒: 酢酸・水)

## 実施例 7-0

5-(3,5-ジブロモ-2-カルボキシメトキシベンジ

45

5-[3-(3-エトキシカルボニル-2-プロピレニル  
オキシ)-4-メトキシベンジリデン]-3-メチル-  
4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン

(mp160~163°C / 再結晶溶媒: メタノール)

## 実施例 6-3

5-(2-カルボキシメトキシ-5-メトキシベンジリ  
デン)-3-メチル-4-オキソ-2-チオキソチアゾリ  
ジン

(mp207~212°C / 再結晶溶媒: アセトン・水)

## 実施例 6-4

5-(2-カルボキシメトキシ-5-メトキシベンジリ  
デン)-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン

(mp224~228°C / 再結晶溶媒: メタノール・水)

## 実施例 6-5

5-(3-ブロモ-4-カルボキシメトキシ-5-メトキ  
シベンジリデン)-4-オキソ-2-チオキソチアゾ  
リジン

(mp261~268°C / 再結晶溶媒: アセトン・水)

## 実施例 6-6

5-(3-ブロモ-4-カルボキシメトキシ-5-メトキ

44

リデン)-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン-3  
-酢酸

(mp241~247°C / 再結晶溶媒: アセトン・水)

## 実施例 7-1

5-(3,5-ジブロモ-2-カルボキシメトキシベンジ  
リデン)-3-メチル-4-オキソ-2-チオキソチアゾ  
リジン

(mp250°C 以上 / 再結晶溶媒: アセトン・水)

## 実施例 7-2

5-(2-カルボキシメトキシ-3,5-ジクロロベンジ  
リデン)-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン

(mp255~258°C / 再結晶溶媒: 酢酸・水)

## 実施例 7-3

5-(2-カルボキシメトキシ-3,5-ジクロロベンジ  
リデン)-3-メチル-4-オキソ-2-チオキソチアゾ  
リジン

(mp233~239°C / 再結晶溶媒: アセトン・水)

## 実施例 7-4

5-(2-カルボキシメトキシ-3,5-ジクロロベンジ  
リデン)-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン-3

46

## 実施例 7-4

(sp238~243°C / 再結晶溶媒: アセトン・水)

## 実施例 7-5

5-(3,5-ジプロモ-2-カルボキシメトキシベンジ  
リデン)-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン  
(sp250°C 以上 / 再結晶溶媒: アセトン・水)

## 実施例 7-6

5-(2-カルボキシメトキシベンジリデン)チアゾ  
リジン-2,4-ジオノン  
(sp209~211°C / 再結晶溶媒: メタノール)

## 実施例 7-7

5-(2-カルボキシメトキシ-3-メトキシベンジリ  
デン)チアゾリジン-2,4-ジオノン  
(sp230~232°C / 再結晶溶媒: 酢酸・水)

## 実施例 7-8

5-(4-カルボキシメトキシ-3-メトキシベンジリ  
デン)チアゾリジン-2,4-ジオノン  
(sp250°C 以上 / 再結晶溶媒: メタノール)

## 実施例 7-9

5-(4-カルボキシメトキシベンジリデン)チアゾ

47

キソ-2-チオキソチアゾリジン-3-ヘキサン酸  
(sp190~193°C / 再結晶溶媒: エタノール・水)

## 実施例 8-5

5-(4-カルボキシメトキシベンジリデン)-4-オ  
キソ-2-チオキソチアゾリジン-3-ウンデカン酸  
(sp183~187°C / 再結晶溶媒: エタノール・水)

## 実施例 8-6

3-アミノ-5-(4-カルボキシメトキシベンジリデ  
ン)-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン  
(sp223~226°C / 再結晶溶媒: エタノール・水)

## 実施例 8-7

5-(2-カルボキシメトキシベンジリデン)-3-メ  
チル-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン  
(sp220~221°C / 再結晶溶媒: 酢酸・水)

## 実施例 8-8

3-アミノ-5-(2-カルボキシメトキシベンジリデ  
ン)-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン  
(sp203~210°C / 再結晶溶媒: エタノール・水)

## 実施例 8-9

5-(2-カルボキシメトキシベンジリデン)-4-オ

## 実施例 8-1

(sp260~262°C / 再結晶溶媒: メタノール)

## 実施例 8-0

5-(2-カルボキシメトキシベンジリデン)チアゾ  
リジン-2,4-ジオノン-3-酢酸メチル  
(sp64~67°C / 再結晶溶媒: アセトン・n-ヘキサン)

## 実施例 8-1

5-(4-カルボキシメトキシベンジリデン)-3-メ  
チル-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン  
(sp253~255°C / 再結晶溶媒: 酢酸・水)

## 実施例 8-2

5-(4-カルボキシメトキシベンジリデン)-4-オ  
キソ-2-チオキソチアゾリジン-3-プロピオン酸  
(sp236~238°C / 再結晶溶媒: エタノール・水)

## 実施例 8-3

5-(4-カルボキシメトキシベンジリデン)-4-オ  
キソ-2-チオキソチアゾリジン-3-酢酸  
(sp250°C 以上 / 再結晶溶媒: エタノール・水)

## 実施例 8-4

5-(4-カルボキシメトキシベンジリデン)-4-オ

48

キソ-2-チオキソチアゾリジン-3-プロピオン酸  
(sp166~169°C / 再結晶溶媒: エタノール・水)

## 実施例 9-0

5-(2-カルボキシメトキシベンジリデン)-4-オ  
キソ-2-チオキソチアゾリジン-3-ウンデカン酸  
(sp168~172°C / 再結晶溶媒: エタノール・水)

## 実施例 9-1

5-(2-カルボキシメトキシベンジリデン)-4-オ  
キソ-2-チオキソチアゾリジン-3-ヘキサン酸  
(sp176~178°C / 再結晶溶媒: エタノール・水)

## 実施例 9-2

5-(2-カルボキシメトキシベンジリデン)-4-オ  
キソ-2-チオキソチアゾリジン-3-ウンデカン酸  
(sp137~140°C / 再結晶溶媒: エタノール・水)

## 実施例 9-3

5-(3-カルボキシメトキシベンジリデン)-4-オ  
キソ-2-チオキソチアゾリジン-3-プロピオン酸  
(sp210~212°C / 再結晶溶媒: エタノール・水)

## 実施例 9-4

5-(3-カルボキシメトキシベンジリデン)-4-オ

留去し、希塩酸を加え、生じた沈殿を濾取し、これを酢酸-水の混液に溶解し活性炭處理をしたのち、エタノール-水の混液より再結晶し、5-(5-メトキシカルボニルメトキシ-2-ビリジルメチレン)-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン酢酸1.4gを得た。

## 実施例9-8

5-(5-カルボキシメトキシ-2-ビリジルメチレン)-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン

実施例9-7で得た5-(5-メトキシカルボニルメトキシ-2-ビリジルメチレン)-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン-3-酢酸(0.7g)を重炭酸ナトリウム(0.36g)、水(30mL)、エタノール(80mL)の混液中、2.5時間加熱還流した。冷却後、エタノールを留去し、希塩酸を加え、析出した沈殿を濾取し、アセトン-水より再結晶し目的物(0.2g)を得た。

mp241~244°C

特許出願人 大日本製薬株式会社

代理人 坪井有四郎

キソ-2-チオキソチアゾリジン-3-ウンダカン酸  
(mp145~146°C/再結晶溶媒:エタノール-水)

## 実施例9-5

3-アミノ-5-(3-カルボキシメトキシベンクリダ  
ン)-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン  
(mp240~242°C/再結晶溶媒:エタノール-水)

## 実施例9-6

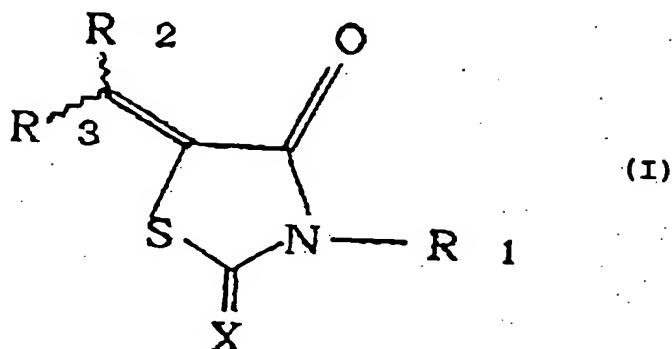
3-ベンゾイルアミノ-5-(2-カルボキシメトキシ  
-5-メトキシベンクリダン)-4-オキソ-2-チオキ  
ソチアゾリジン  
(mp130~132°C/再結晶溶媒:アセトン-水)

## 実施例9-7

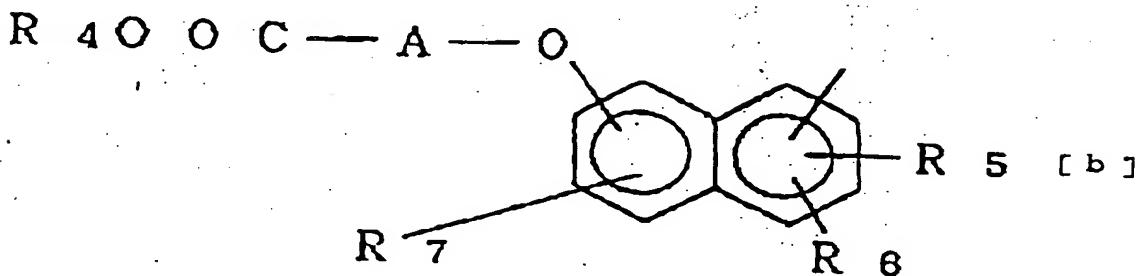
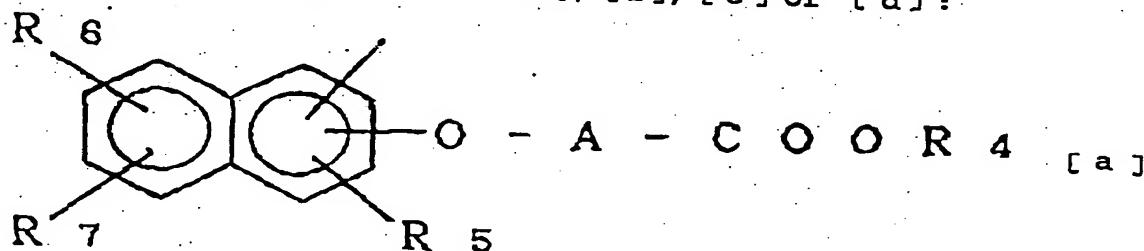
5-(5-メトキシカルボニルメトキシ-2-ビリジル  
メチレン)-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン  
-3-酢酸  
2-メトキシ-5-メトキシカルボニルメトキシ  
ビリジン(2.1g)、4-オキソ-2-チオキソチアゾリ  
ジン-3-酢酸(2.1g)、無水酢酸ナトリウム(1.78  
g)および冰酢酸(20mL)の混合物を110°Cで4  
時間操作した。反応終了後、減圧下で酢酸を

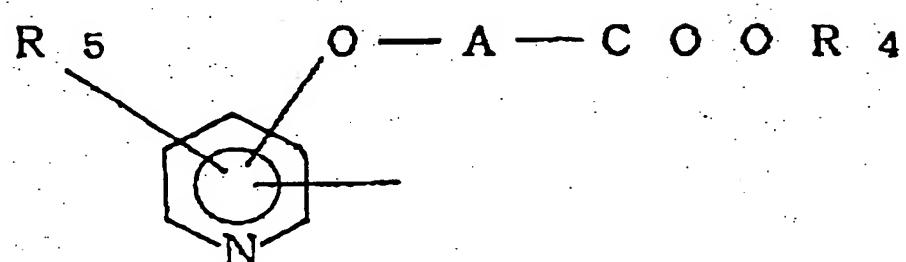
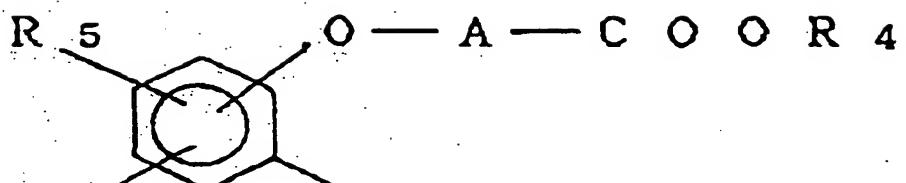
Claim:

1. Thiazolidine derivatives of the following formula:



wherein  $R_1$  is a hydrogen atom, a  $C_{1-15}$  alkyl which may be substituted by a carboxyl or a lower alkoxy carbonyl, or an amino which may be substituted by an acyl;  $R_2$  is a hydrogen atom or a lower alkyl;  $X$  is a sulfur atom or an oxygen atom; and  $R_3$  is a group of the following formula [a], [b], [c] or [d]:





wherein R<sub>4</sub> is a hydrogen atom or a lower alkyl or aralkyl; R<sub>5</sub> to R<sub>8</sub>, which may be the same or different, represent a hydrogen atom, a hydroxy, a halogen atom, a nitrile, trifluoromethyl, or an amino; and A is a lower alkylene or alkenylene, provided that, when X is a sulfur atom, both R<sub>5</sub> and R<sub>8</sub> are hydrogen atoms, and R<sub>1</sub> is a hydrogen atom, ethyl or carboxymethyl, A is a lower alkylene having two or more carbon atoms or a lower alkenylene having three or more carbon atoms; and salts thereof.